

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-043574

(43)Date of publication of application : 23.02.1993

(51)Int.Cl.

C07D401/04
 A61K 31/41
 A61K 31/425
 A61K 31/44
 A61K 31/495
 A61K 31/50
 C07D403/04
 C07D405/04
 C07D409/04
 C07D413/04
 C07D417/04
 C07D471/04
 C07D495/04
 C07D513/04

BEST AVAILABLE COPY

(21)Application number : 03-226352

(71)Applicant : WAKAMOTO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 13.08.1991

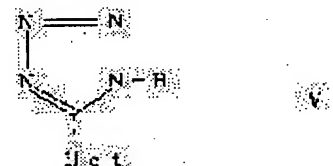
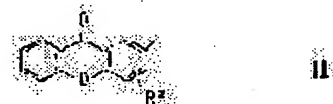
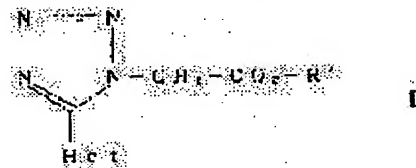
(72)Inventor : HORIO YOSHIHIRO
 OTAKE YASUHIRO
 SAWAKI SHOHEI
 INUKAI SHINJI
 AGATA MITSU HARU
 UMEZAWA MANAMI
 GOTO MASAYOSHI
 MIZUTANI HIRO TAKA

(54) HETERO RING-SUBSTITUTED TETRAZOLE-1-ACETIC ACID DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title new compound having effects for treating and preventing diabetic complication by inhibiting an aldose reductase and useful as an aldose reductase inhibitor.

CONSTITUTION: A compound expressed by formula I [R1 is H or lower alkyl; Het is formula II to formula IV (R2 is lower alkyl, halogen, lower alkoxy or amino), etc.] such as ethyl [5-(2-pyridyl)tetrazol-1-yl] acetate. The compound expressed by formula I is obtained by reacting a compound expressed by formula V with a halogenoacetic acid lower alkylester.



THIS PAGE BLANK (USPTO)

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-43574

(43)公開日 平成5年(1993)2月23日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 401/04	2 5 7	8829-4C		
A 6 1 K 31/41	ADP	7252-4C		
31/425		7252-4C		
31/44	AED	7252-4C		
31/495		7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2(全 21 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平3-226352

(22)出願日 平成3年(1991)8月13日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成3年3月5日
日本薬学会発行の「日本薬学会第111年会講演要旨集」
に発表

(71)出願人 000100492

わかもと製薬株式会社

東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号

(72)発明者 堀尾 良宏

神奈川県秦野市南矢名2203-4

(72)発明者 大竹 康博

神奈川県南足柄市塚原2266-2

(72)発明者 沢木 正平

神奈川県中郡二宮町二宮1479-22

(72)発明者 犬飼 真二

神奈川県秦野市南が丘2-2-1-402

(72)発明者 阿形 光治

神奈川県足柄上郡大井町金手149-1

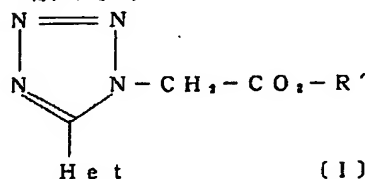
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヘテロ環置換テトラゾール-1-酢酸誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【目的】 アルドース還元酵素を阻害して、糖尿病性合併症の治療ならびに予防効果を有する新規なテトラゾール酢酸誘導体の提供。

【構成】 一般式〔I〕



〔式中R¹は水素原子又は低級アルキル基であり、Hetはピリジル基、キノリニル基、ベンゾピラン-4-オン基、チアゾール基等の複素環基である〕で示される化合物とその製造法ならびに該誘導体を有効成分とするアルドースレダクターゼ阻害剤。

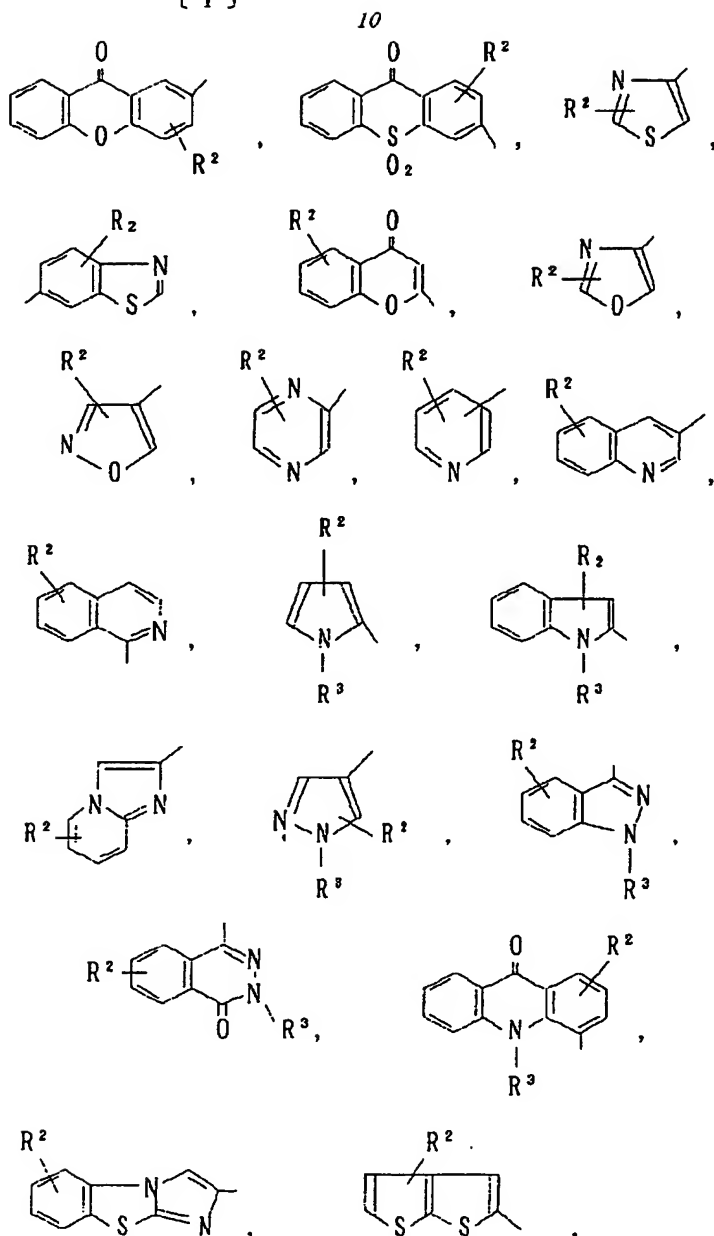
【効果】 ラットレンズのアルドース還元酵素に対する阻害活性を測定した結果、50%阻害濃度(IC₅₀)値は10⁻⁷~10⁻⁸Mを示した。

2

〔但し、式中R¹ は水素原子又は低級アルキル基を示す〕

し、Het は下記のヘテロ環を示す。

【化2】



し、式中R¹及びHetは請求項1と同じ意味である。)で示される新規なヘテロ環置換テトラゾール-1-酢酸誘導体及びその薬学的に許容されうる塩を有効成分とするアルドースレダクターゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【請求項2】 上記請求項1記載の一般式〔1〕〔但 50 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、アルドースレダクターゼ阻害活性を有する化合物に関するものであり、糖尿病性合併症の予防、治療剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】アルドースレダクターゼ阻害剤が糖尿病性合併症の予防と治療に有効なことについては、国立衛生試験所生物化学部生物化学第2室室長、谷本剛氏がファルマシア vol. 24, No. 5, 459-463 (1988) で詳細に解説している。この文献には、Alrestatin, Tolrestat, 4-Iso propyl-BPOC, Sorbinil, M-79175, Alconil, ADN-138, Epalrestat, CT-112, Statil等の代表的なアルドースレダクターゼ阻害剤について、化学構造式及びアルドースレダクターゼの活性を50%阻害する濃度(IC₅₀)が開示されている。

【0003】

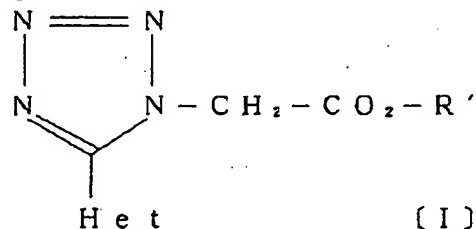
【発明が解決しようとする課題】本発明は、アルドースレダクターゼに対し、優れた阻害効果を示し、且つ、生

体に対し低毒性で糖尿病性合併症の予防治療剤として著効を奏する新規化合物を提供することを目的とするものである。

【0004】

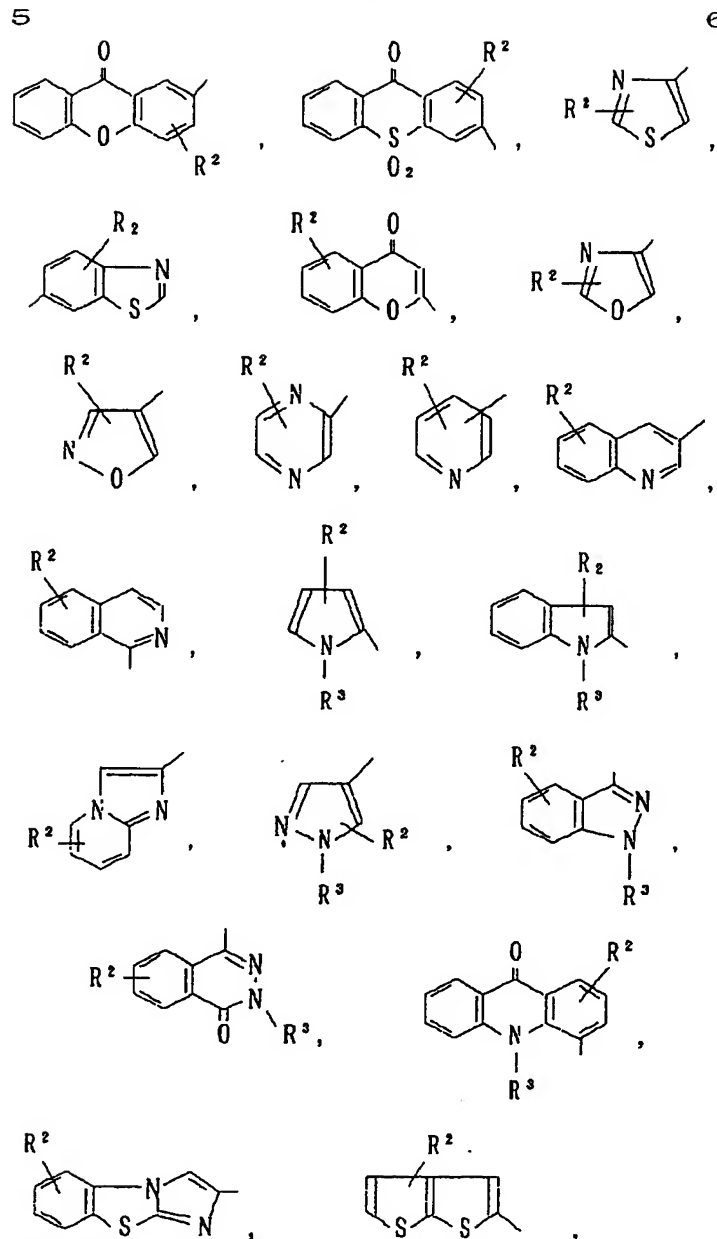
【課題を解決するための手段】本発明は、一般式〔I〕

【化3】



【但し、式中R¹ は水素原子又は低級アルキル基を示し、Hetは下記のヘテロ環を示す。

【化4】



式中、 R^2 は、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はアミノ基を示し、 R^3 は、水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を示す。] で示される新規なヘテロ環置換テトラゾール-1-酢酸誘導体及びその塩を有効成分とする新規なアルドースレダクターゼ阻害剤に関するものである。

【0005】以下本発明について詳述すると、上記の一般式〔I〕に関し、各種の基の例示については以下のごとく説明される。

【0006】 R^1 、 R^2 、 R^3 で示される低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などがあげられ、 R^2 で示される低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基などがあげられ、ハロ

ゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素などがあげられ、これらの置換基は、ヘテロ環の任意の位置に置換しうる。

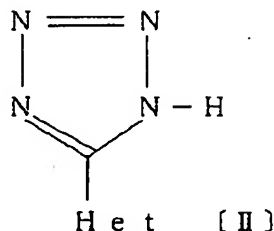
【0007】また、上記の化合物〔I〕の薬学的に許容される塩は、次のようなものを包含しうる。即ち、無機塩基性塩としては、例えば、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、アンモニウム塩などであり、有機塩基性塩としては、例えば、有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩など）そして、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニンなど）との塩である。一般式〔I〕で示される化合物中、 R^1 が低級アルキル基である化合物を所望する場合は次に述べるA法またはB法によって製造することができる。

【0008】A法はテトラゾール環に酢酸エステルを導

7

入する製造法で、さらに詳しくは一般式〔II〕

【化5】



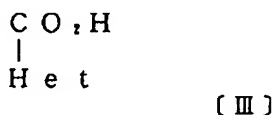
〔但し、式中Hetは一般式〔I〕に示した記号と同じ意味を持つ。〕で示される化合物とハロゲン酢酸低級アルキルエステルとを反応させることにより、一般式

〔I〕で示される化合物中、 R^1 が低級アルキル基である化合物を製造することができる。

【0009】この反応は通常、塩基存在下、有機溶媒中で行われる。使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどが挙げられ、特に水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが好ましい。使用する有機溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、アセトンなどが挙げられ、特にメタノール、エタノールが好ましい。有機溶媒の量は、一般式〔II〕で示される化合物に対して5～30倍量が良く、特に10～20倍量が好ましい。反応温度は60～100℃（好ましくは70～80℃）で反応時間は10～24時間（好ましくは15～20時間）である。

【0010】化合物〔II〕は例えば、シンセシス、71頁、1973年（*Synthesis*, 71, 1973）に記載されている方法に準じて製造することができる。即ち、一般式〔III〕

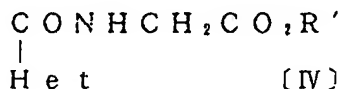
【化6】



〔但し、式中Hetは一般式〔I〕に示した記号と同じ意味を持つ。〕で示されるカルボン酸をカルボキシアミド体とした後、脱水反応によりニトリル体とし、塩化アンモニウム存在下、アジ化ナトリウムによりテトラゾール環化反応させることにより一般式〔II〕で示される化合物を製造することができる。

【0011】又、B法はテトラゾールを環化する製造法で、さらに詳しくは、一般式〔IV〕

【化7】



〔但し、式中 R^1 は低級アルキル基を示し、Hetは一般式〔I〕に示した記号と同じ意味を持つ。〕で示され

8

る化合物を塩素化剤と反応させて、イミドイルクロライド化合物とした後、アジ化ナトリウムまたはアジ化水素と反応させることにより一般式〔I〕で示される化合物中、 R^1 が低級アルキル基である化合物を製造することができる。

【0012】イミドイルクロライドの合成反応はベンゼン、トルエン、塩化メチレンなどの有機溶媒中で行うことができる。使用する塩素化剤としては、五塩化リン、塩化チオニル、塩化チオニル-N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応温度、反応時間は室温ないし還流下で0.5～1時間が好ましい。次いで行うテトラゾール環化反応は、アジ化ナトリウムを使用する場合は、中間体のイミドイルクロライド化合物の2～6倍モル使用し、通常、N, N-ジメチルホルムアミド中で室温ないし0～5℃で0.5～1時間行うことが好ましい。また、アジ化水素を使用する場合は、中間体のイミドイルクロライド化合物の2～3倍モル使用し、通常、ベンゼン中で室温ないし還流下で3～10時間行うことが好ましい。

【0013】化合物〔IV〕は例えばテトラヘドロン・レター、1595頁、1973年（*Tetrahedron Letters*, 1595, 1973）に記載されている方法に準じて製造することができる。即ち、式

〔III〕で示される化合物とアルキルグリシンエステル塩酸塩とを式〔III〕で示される化合物に対して2～2.5倍モルのトリエチルアミン存在下、式〔III〕で示される化合物に対して1～1.5倍モルのジエチルリン酸シアニドなどの縮合剤を用いて縮合させ製造することができる。

【0014】A法及びB法の合成方法において用いられる出発原料となる式〔III〕のヘテロ環誘導体は公知で、一部市販されており、他は公知の化学的方法によって製造される。

【0015】キサントン誘導体の合成方法は例えば、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー、2556頁、1960年（*Journal of Chemical Society*, 2556, 1960）；イソキサゾール誘導体の合成方法は例えば、オーガニック・シンセシス、53巻、59頁、1973年（*Organic Syntheses*, vol. 53, 59, 1973）；チアゾール誘導体の合成方法は例えば、ヘルベチカ・チミカ・アクタ、34巻、143頁、1951年（*Helvetica Chimica Acta* vol. 34, 143, 1951）；ベンゾチアゾール誘導体の合成方法は例えば、コンプレヘンシブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、6巻、326頁、1984年（*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, vol. 6, 326, 1984）；オキサゾール誘導体の合成方法は例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、38巻、

3571頁、1973年(Journal of Organic Chemistry, vol. 38, 3571, 1973); イミダゾ〔2, 1-c〕ピリジン、イミダゾ〔2, 1-b〕ベンゾチアゾール誘導体の合成方法は例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、30巻、2403頁、1965年(Journal of Organic Chemistry, vol. 30, 2403, 1965); 4-オキソ-3, 4-ジヒドロフトラジン誘導体の合成方法は例えば、Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, vol. 3(12), 5, 1969(ケミカル・アブストラクト 72, 100626p参照); インダゾール誘導体の合成方法は例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ、74巻、2009頁、1952年(Journal of American Chemical Society, vol. 74, 2009, 1952); ピラゾール誘導体の合成方法は例えば、ケミカル・アブストラクト61, 3116e(Chemical Abstract 61, 3116e); チエノ〔2, 3-b〕チ

10 オフェン誘導体の合成方法は例えば、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、22巻、652頁、1957年(Journal of Organic Chemistry, vol. 22, 652, 1957)にそれぞれ記載されている。

【0016】また、一般式〔I〕で R^1 が水素原子の化合物を所望する場合、A法及びB法で製造した化合物を加水分解することにより製造することができる。この加水分解反応は水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基または塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の共存下に行うことができる。

【0017】塩基を用いる場合は、20~50%含水エタノール中、60~80℃で1~3時間反応させることが好ましい。また酸を用いる場合は、酢酸中、80~90℃で3~6時間反応させることが好ましい。

【0018】また、前記の化合物〔I〕の薬学的に許容される塩は、次のようなものを包含しうる。即ち、無機塩基性塩としては、例えば、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩などであり、有機塩基性塩としては、例えば、有機アミン塩(例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩など)そして、塩基性アミノ酸(例えば、アルギニンなど)との塩である。上記化合物の塩基性塩は、前記の一般式〔I〕で $R^1=H$ である化合物をその化合物に対して化学量論的当量の無機又は有機の塩基性物質を含有する水溶液もしくはアルコール水溶液またはその他の適当な有機溶剤中に溶解し、析出した塩を直接分離するかまたはその溶液を濃縮させて製造することができる。ここで用いられる無機塩基性物

質としてはアルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ土類金属水酸化物(例えば、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウムなど)、アンモニウム化合物(例えば、水酸化アンモニウム、炭酸水素アンモニウムなど)が挙げられる。また、有機塩基性物質としては、有機アミン(例えば、トリエチルアミン、ピリジンまたはエタノールアミンなど)及び塩基性アミノ酸(例えば、アルギニンなど)が挙げられる。

10 【0019】上述の方法で製造された一般式〔I〕で示される化合物は抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー等通常用いられる化学的操作を適用して単離精製し、本発明のアルドースレダクターゼ阻害剤の有効成分として利用される。

【0020】アルドースレダクターゼ阻害剤は糖尿病性合併症の予防、治療剤として有用である。糖尿病性合併症は、例えば、末梢神経障害、網膜症、腎症、白内障、角膜症等その病態は多様であるが、これらは糖尿病による高血糖を引金として、ポリオール代謝経路に於けるソ

20 ルビトールの産生が異常に亢進し、その結果、細胞内にソルビトールが多量蓄積されることにより発病することが知られている。

【0021】本発明のアルドースレダクターゼ阻害剤は、上述のポリオール代謝経路において、ソルビトールの産生を触媒しているアルドースレダクターゼの活性を著しく阻害することによって、ソルビトールの産生を抑制し、その結果、各種の糖尿病性合併症に対し優れた予防、治療効果を奏するものである。

【0022】本発明の化合物〔I〕の投与量は患者の症状に応じて適宜定められているが、通常成人1人当たり1日に1~1000mgであり、これを1回で、あるいは数回に分けて投与する。投与経路は、経口、皮下注射、静脈注射、局所的投与等、いずれでも良い。製剤は通常、製薬的に、許容される担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、点眼剤等の剤形に調製される。

【0023】本発明に利用する化合物〔II〕及び化合物〔IV〕は次の参考例に示す方法により製造することができる。

40 【0024】参考例1

4-オキソクロマン-2-カルボキサミド
4-オキソクロマン-2-カルボン酸3.8g(19.98mM)に塩化チオニル15mlを加え、2時間還流した。反応液を減圧濃縮し、トルエンで共沸させた。次に、濃縮残渣を氷水冷下、28%水酸化アンモニウム水溶液に攪拌しながら注加した。析出した結晶を濾過し、水洗後、減圧乾燥することにより4-オキソクロマン-2-カルボキサミドを2.38g(収率62.9%)得た。

50 融点: 257~258℃

11

N. M. R. (CDC1₃) δ : 6.85 (s, 1H), 7.53 (dddd, 1H, J=8.06, 6.96, 1.10Hz), 7.73 (d, 1H, J=8.43Hz), 7.88 (dddd, 1H, J=8.43, 6.96, 1.64Hz), 8.05 (dd, 1H, J=8.06, 1.65Hz), 8.17-8.54 (m, 2H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3350, 1710, 1670, 1460, 1440, 1360, 1230, 1070, 930, 740, 670

【0025】参考例2

2-シアノ-4-オキソクロマン

4-オキソクロマン-2-カルボキサミド2.3g (12.16mM), ピリジン3ml (36.5mM)の無水N, N-ジメチルホルムアミド30ml溶液に塩化ベンゼンスルホン3.55g (18.24mM)を加え、80-90℃で2時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水中に注加した。析出した結晶を濾過し、水洗後、減圧乾燥した。得られた粗結晶を熱酢酸エチルに溶解し、活性炭により脱色し、熱濾過後、再結晶することにより2-シアノ-4-オキソクロマンを1.37g (収率65.8%)得た。

融点: 129-130℃

N. M. R. (CDC1₃) δ : 6.81 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.78 (dddd, 1H, J=8.42, 7.14, 1.65Hz), 8.19 (dd, 1H, J=8.42, 1.83Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3050, 2350, 1640, 1450, 1370, 1100, 950, 780, 750

【0026】参考例3

2-(1H-テトラゾール-5-イル)クロモン

2-シアノ-4-オキソクロマン800mg (4.67mM), アジ化ナトリウム340mg (5.23mM), 塩化アンモニウム280mg (5.23mM), 無水N, N-ジメチルホルムアミド20mlの混液を110-120℃で30分間攪拌した。反応液を冷却後、氷水中に注加した。析出した結晶を濾過し、水洗後、メタノールから再結晶することにより2-(1H-テトラゾール-5-イル)クロモンを340mg (収率67.9%)得た。

融点: 260-261℃

N. M. R. (DMSO-d₆) δ : 7.11 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, J=8.30Hz), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.11 (dd, 1H, J=7.81, 1.46Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 1640, 1600, 1480, 1360, 1110, 900, 790, 760

【0027】参考例4

12

N-[[6-(2-フェニルベンゾチアゾイル)]カルボニル]グリシンメチルエステル

2-フェニル-6-ベンゾチアゾールカルボン酸480mg (1.88mM)と塩酸グリシンメチルエステル240mg (1.91mM)を無水N, N-ジメチルホルムアミド10mlに懸濁させ、氷水冷下、トリエチルアミン380mg (3.76mM)を加え、30分間攪拌後、氷水冷下、ジエチルリン酸シアニド340mg

(2.08mM)を徐々に加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水中に注加後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた濃縮残渣をベンゼンから再結晶することによりN-[[6-(2-フェニルベンゾチアゾイル)]カルボニル]グリシンメチルエステルを500mg (収率81.5%)得た。

融点: 193-194℃

N. M. R. (CDC1₃) δ : 3.83 (s, 3H), 4.30 (d, 2H, J=5.90Hz), 6.79 (br, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H, J=8.30, 1.50Hz), 8.08-8.20 (m, 3H), 3.43 (d, 1H, J=1.50Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3270, 1750, 1630, 1530, 1430, 1370, 1310, 1200

【0028】次に、本発明を実施例を挙げて説明するが本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0029】実施例1

(1-1) エチル[5-(2-ピリジル)テトラゾール-1-イル]アセテート2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリジン1g (6.8mM), 水酸化カリウム390mg (6.83mM), エタノール20ml溶液に室温でプロモ酢酸エチル1.2g (7.16mM)を滴下した後、18時間還流した。冷却後、反応液を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣をクロロホルムで溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: ベンゼン/酢酸エチル=9/1)にて分離精製するとエチル[5-(2-ピリジル)テトラゾール-1-イル]アセテートを410mg (収率26%)得た。

融点: 64-65℃

N. M. R. (CDC1₃) δ : 1.19 (t, 3H, J=7.08Hz), 4.20 (q, 2H, J=7.08Hz), 5.75 (s, 2H), 7.44 (dddd, 1H, J=7.81, 4.88, 1.10Hz), 7.92 (td, 1H, J=7.81, 1.71Hz), 8.43 (dt, 1H, J=7.81, 1.10Hz), 8.65 (dddd, 1H, J=4.88, 1.71, 1.10Hz)

13

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 2990, 1750, 1600, 1540, 1440, 1230, 1120, 1020, 810, 740

Mass: m/z 233 [M^+] (1-2) エチル [5- [2- (4-オキシクロマニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

【0030】2- (1H-テトラゾール-5-イル) クロモン500mg (2.33mM), 水酸化カリウム135mg (2.41mM), エタノール20ml溶液に室温でブromo酢酸エチル470mg (2.81mM) を滴下した後、18時間還流した。冷却後、析出した結晶をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ベンゼン/酢酸エチル=9/1) にて分離精製するとエチル [5- [2- (4-オキシクロマニル)] テトラゾール-1-イル] アセテートを130mg (収率18.5%) 得た。

融点: 145-146°C

N. M. R. (CDCl_3) δ : 1.21 (t, 3H, $J=7.08\text{Hz}$), 4.25 (q, 2H, $J=7.08\text{Hz}$), 5.60 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H, $J=7.81, 1.71\text{Hz}$)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3050, 2900, 1730, 1650, 1600, 1460, 1360, 1220, 900, 760

Mass: m/z 300 [M^+]

【0031】実施例2

(2-1) メチル [5- (3-キノリル) テトラゾール-1-イル] アセテートN- [(3-キノリル) カルボニル] グリシンメチルエステル200mg (0.82mM) の蒸留ベンゼン10ml溶液に五塩化リン175mg (0.84mM) を室温で加えた後、30分間還流した。その後、反応液を減圧濃縮し、得られた濃縮残渣を無水N, N-ジメチルホルムアミド2mlで溶解した。この溶液をアジ化ナトリウム135mg (2.08mM) の無水N, N-ジメチルホルムアミド1ml懸濁液に氷水冷下で攪拌しながら滴下した。滴下終了後、室温でさらに30分間攪拌後、氷水中に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム/メタノール=19/1) にて分離精製するとメチル [5- (3-キノリル) テトラゾール-1-イル] アセテートを180mg (収率81.6%) 得た。

融点: 106-107°C

N. M. R. (CDCl_3) δ : 3.84 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.70 (td, 1H, $J=8.30, 1.22\text{Hz}$), 7.87-8.01

14

(m, 2H), 8.22 (d, 1H, $J=8.30\text{Hz}$), 8.56 (d, 1H, $J=1.93\text{Hz}$), 9.15 (d, 1H, $J=2.20\text{Hz}$)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3000, 2950, 1730, 1620, 1440, 1420, 1260, 1240, 990, 780, 760 Mass: m/z 269 [M^+]

【0032】実施例(2-1)と同様な方法により下記の化合物を得た。

10 (2-2) メチル [5- [2- (3-クロロ-N-メチル) インドリル] テトラゾール-1-イル] アセテート収率47.5%

原料物質: N- [(2-N'-メチルインドリル) カルボニル] グリシンメチルエステル

N. M. R. (CDCl_3) δ : 3.66 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.70 (d, 1H, $J=8.06\text{Hz}$)

20 I. R. ν_{NaCl} cm^{-1} : 2950, 1760, 1600, 1440, 1360, 1220, 1000, 750 Mass: m/z 305 [M^+]

【0033】(2-3) メチル [5- (2-ピロリル) テトラゾール-1-イル] アセテート収率15.5%

原料物質: N- [(2-ピロリル) カルボニル] グリシンメチルエステル

融点: 158-160°C

30 N. M. R. (CDCl_3) δ : 3.83 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.39 (dt, 1H, $J=4.03, 2.57\text{Hz}$), 6.57 (ddd, 1H, $J=4.03, 2.57, 1.10\text{Hz}$), 7.15-7.17 (m, 1H), 10.22 (bs, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3170, 1750, 1610, 1520, 1440, 1410, 1230

Mass: m/z 207 [M^+]

【0034】(2-4) メチル [5- [2- (N-メチルピロリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート収率31%

40 原料物質: N- [2- (N'-メチルピロリル) カルボニル] グリシンメチルエステル

N. M. R. (CDCl_3) δ : 3.82 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.27 (dd, 1H, $J=4.00, 2.40\text{Hz}$), 6.45 (dd, 1H, $J=4.00, 1.60\text{Hz}$), 6.92 (dd, 1H, $J=2.40, 1.60\text{Hz}$)

I. R. ν_{NaCl} cm^{-1} : 3480, 2950, 1750, 1580, 1220 Mass: m/z 221 [M^+]

50 【0035】(2-5) メチル [5- [2- (9-オキ

15

ソキサンテニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

収率59.3%

原料物質: N- [2- (9-オキシソキサンテニル) カルボニル] グリシンメチルエステル

融点: 148-150°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.86 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.46 (td, 1H, J=8.06, 1.10Hz), 7.57 (dd, 1H, J=8.43, 1.10Hz), 7.72 (d, 1H, J=8.79Hz), 7.81 (ddd, 1H, J=8.43, 8.06, 1.83Hz), 8.21 (dd, 1H, J=8.79, 2.20Hz), 8.35 (dd, 1H, J=8.06, 1.83Hz), 8.54 (d, 1H, J=2.20Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 1760, 1660, 1620, 1460, 1320, 1230, 760

Mass: m/z 336 [M⁺]

【0036】(2-6) メチル [5- [2- (9-オキソ-4-メトキシ-キサンテニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

収率59.3%

原料物質: N- [[2- (9-オキソ-4-メトキシ-キサンテニル)] カルボニル] グリシンメチルエステル

融点: 202-204°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.87 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.47 (t, 1H, J=7.69Hz), 7.67 (d, 1H, J=7.69Hz), 7.76 (d, 1H, J=2.20Hz), 7.82 (t, 1H, J=7.69Hz), 8.04 (d, 1H, J=2.20Hz), 8.34 (d, 1H, J=7.69Hz), 8.54 (d, 1H, J=2.20Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 1740, 1680, 1620, 1490, 1470, 1230, 760

Mass: m/z 366 [M⁺]

【0037】(2-7) メチル [5- [1- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロフタラジニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

収率23.0%

原料物質: N- [[1- (4-オキソ-3, 4-ジヒドロフタラジニル)] カルボニル] グリシンメチルエステル

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.76 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.88-7.97 (m, 2H), 8.49 (d, 1H, J=8.86Hz), 9.03 (d, 1H, J=8.87Hz)

I. R. ν_{NaCl} cm⁻¹: 3150, 2850, 1760, 1660, 1340

Mass: m/z 286 [M⁺]

16

【0038】(2-8) エチル [5- (3-ピリジル) テトラゾール-1-イル] アセテート収率34%

原料物質: N- (3-ニコチノイル) グリシンエチルエステル

N. M. R. (CDCl₃) δ: 1.28 (t, 3H, J=7.14Hz), 4.28 (q, 2H, J=7.14Hz), 5.25 (s, 2H), 7.54 (dd, 1H, J=7.69, 4.94Hz), 8.08 (d, 1H, J=7.96Hz), 8.83-8.90 (m, 2H)

I. R. ν_{NaCl} cm⁻¹: 2950, 1750, 1650, 1440, 1220, 1020, 710

Mass: m/z 233 [M⁺]

【0039】(2-9) メチル [5- [2- (チエノ [2, 3-b] チエニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

収率37.9%

原料物質: N- [[2- (チエノ [2, 3-b] チエニル)] カルボニル] グリシンメチルエステル

融点: 148-150°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.76 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.23 (d, 1H, J=5.31Hz), 7.38 (d, 1H, J=5.31Hz), 7.58 (s, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 1760, 1570, 1440, 1220, 790

Mass: m/z 280 [M⁺]

【0040】実施例3

(3-1) メチル [5- [4- (2-メチルチアゾリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

N- [4- (2-メチルチアゾリル) カルボニル] グリシンメチルエステル500mg (2.33mM) の蒸留ベンゼン20ml溶液に室温で五塩化リン1.1g (5.28mM) を撹拌しながら添加した後、1時間還流した。反応液を室温まで冷却後、アジ化水素のベンゼン溶液4ml (6.8mM) を滴下した後、1時間還流した。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: ベンゼン/酢酸エチル=9/1) にて分離精製するとメチル [5- [4- (2-メチルチアゾリル)] テトラゾール-1-イル] アセテートを200mg (収率35.8%) 得た。

融点: 64-65°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 2.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.69 (s, 2H), 8.23 (s, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3080, 3000, 2950, 1760, 1580, 1440, 1230, 113

17

0, 1000, 800

Mass: m/z 239 [M⁺]

実施例(3-1)と同様な方法により下記の化合物を得た。

【0041】(3-2)メチル[5-(4-(2-フェニルチアゾリル))テトラゾール-1-イル]アセテート

収率61.1%

原料物質: N-(4-(2-フェニルチアゾリル)カルボニル)グリシンメチルエステル

融点: 167-169℃

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.74 (s, 3H), 5.76 (s, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.93-7.96 (m, 2H), 8.37 (s, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3100, 3000, 2950, 1760, 1440, 1220, 980, 770

Mass: m/z 289 [M⁺]

【0042】実施例4

(4-1)メチル[5-(3-インダゾリル)テトラゾール-1-イル]アセテート

N-(3-インダゾリル)カルボニル]グリシンメチルエステル500mg (2.15mM)の蒸留ベンゼン40ml溶液に室温で五塩化リン670mg (3.22mM)を攪拌しながら添加した後、室温で30分間攪拌した。次に、反応液をアジ化ナトリウム1.4g (21.54mM)の水10ml溶液に室温で滴下した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した。その後、反応液をクロロホルムで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム/メタノール=19/1)にて分離精製するとメチル[5-(3-インダゾリル)テトラゾール-1-イル]アセテートを150mg (収率27.1%)得た。

融点: 210-211℃

N. M. R. (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ: 3.75 (s, 3H), 5.79 (s, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.61 (d, 1H, J=8.54Hz), 8.48 (d, 1H, J=8.30Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3150, 2950, 1750, 1580, 1440, 1370, 1230, 750

Mass: m/z 258 [M⁺]

実施例(4-1)と同様な方法により下記の化合物を得た。

【0043】(4-2)メチル[5-(4-(5-メチルオキサゾリル))テトラゾール-1-イル]アセテート

収率44.7%

原料物質: N-(4-(5-メチルオキサゾリル)カル

18

ボニル]グリシンメチルエステル

融点: 81-82℃

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.67 (s, 2H), 7.85 (s, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3120, 3000, 2950, 1750, 1640, 1540, 1440, 1280, 1170, 1110, 1000, 790

Mass: m/z 237 [M⁺]

10 【0044】(4-3)メチル[5-(4-(3-エチル-5-メチル-イソオキサゾリル))テトラゾール-1-イル]アセテート

収率29.3%

原料物質: N-(4-(3-エチル-5-メチル-イソオキサゾリル)カルボニル)グリシンメチルエステル

融点: 102-103℃

N. M. R. (CDCl₃) δ: 1.19 (t, 3H, J=7.57Hz), 2.39 (s, 3H), 2.59 (q, 2H, J=7.57Hz), 3.78 (s, 3H), 5.05 (s, 2H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 2950, 1760, 1650, 1440, 1360, 1220, 1100, 780

Mass: m/z 251 [M⁺]

【0045】(4-4)メチル[5-(1-イソキノリル)テトラゾール-1-イル]アセテート

収率38.1%

原料物質: N-(1-イソキノリル)カルボニル]グリシンメチルエステル

融点: 123-124℃

30 N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.68 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 7.78-7.94 (m, 3H), 7.93 (d, 1H, J=9.53Hz), 8.58 (d, 1H, J=5.61Hz), 9.38 (d, 1H, J=9.77Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 2950, 1750, 1580, 1440, 1230, 1130, 1000, 800

Mass: m/z 269 [M⁺]

【0046】(4-5)メチル[5-(2-ピラジニル)テトラゾール-1-イル]アセテート

40 収率44.3%

原料物質: N-(2-ピラジニル)カルボニル]グリシンメチルエステル

融点: 129.5-130℃

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.76 (s, 3H), 5.74 (s, 2H), 8.63 (dd, 1H, J=2.41, 1.46Hz), 8.76 (d, 1H, J=2.44Hz), 9.68 (d, 1H, J=1.22Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 2950, 1750, 1430, 1220, 1110, 990, 860, 800

19

Mass : m/z 220 [M⁺]

【0047】(4-6)メチル[5-[3-(9-オキソ-9H-10, 10-ジオキシド-チオキサントニル)]テトラゾール-1-イル]アセテート

収率10%

原料物質: N-[3-(9-オキソ-9H-10, 10-ジオキシド-チオキサントニル)]カルボニル]グリシンメチルエステル

融点: 192-193°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.85 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.45 (td, 1H, J=8.06, 0.98Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.81Hz), 7.63 (dd, 1H, J=8.30, 1.71Hz), 7.77-7.90 (m, 1H), 7.90 (d, 1H, J=1.46Hz) 8.36 (dd, 1H, J=7.81, 1.46Hz), 8.52 (d, 1H, J=8.30Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 2950, 1740, 1660, 1540, 1450, 1230, 1100, 930

Mass : m/z 396 [M⁺]

【0048】(4-7)メチル[5-[5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジル)]テトラゾール-1-イル]アセテート

収率36.1%

原料物質: N-[5-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジル)]カルボニル]グリシンメチルエステル

融点: 194.5-195°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.76 (s, 3H), 5.89 (s, 2H), 6.92 (td, 1H, J=6.84, 0.98Hz), 7.28 (ddd, 1H, J=9.03, 6.84, 1.22Hz), 7.59 (dd, 1H, J=9.03, 0.98Hz), 8.21 (dt, 1H, J=6.84, 1.22Hz), 8.42 (s, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3150, 3000, 2950, 1750, 1610, 1450, 1240, 750

Mass : m/z 258 [M⁺]

【0049】(4-8)メチル[5-[4-(5-アミノ-1-フェニル-ピラゾリル)]テトラゾール-1-イル]アセテート

収率10%

原料物質: N-[4-(5-アミノ-1-フェニル-ピラゾリル)]カルボニル]グリシンメチルエステル

融点: 173-174°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.86 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 5.70 (br, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 5H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3400, 3100, 1740, 1620, 1590, 1230, 940, 760

20

Mass : m/z 299 [M⁺]

【0050】(4-9)メチル[5-[6-(2-フェニルベンゾチアゾリル)]テトラゾール-1-イル]アセテート

収率13.9%

原料物質: N-[6-(2-フェニルベンゾチアゾリル)]カルボニル]グリシンメチルエステル

融点: 160-161°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.84 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 7.55 (dd, 3H, J=5.12, 1.71Hz), 7.71 (dd, 1H, J=8.55, 1.71Hz), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, J=8.54Hz), 8.30 (d, 1H, J=1.70Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 1760, 1440, 1430, 1210

Mass : m/z 351 [M⁺]

【0051】(4-10)メチル[5-[2-(イミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾリル)]テトラゾール-1-イル]アセテート

収率30.0%

原料物質: N-[2-(イミダゾ[2, 1-b]ベンゾチアゾリル)]カルボニル]グリシンメチルエステル

融点: 272-273°C

N. M. R. (DMSO-d₆) δ: 3.77 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H), 8.10 (d, 1H, J=8.31Hz), 8.25 (d, 1H, J=7.57Hz), 9.31 (s, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 3100, 1750, 1600, 1500, 1460, 1220, 760

Mass : m/z 342 [M⁺]

【0052】(4-11)メチル[5-[4-(9-オキソ-9, 10-ジヒドロ-N-メチル-アクリジニル)]テトラゾール-1-イル]アセテート

収率23.2%

原料物質: N-[4-(9-オキソ-9, 10-ジヒドロ-N'-メチル-アクリジニル)カルボニル]グリシンメチルエステル

融点: 105-106°C

N. M. R. (CDCl₃) δ: 3.34 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.71-7.79 (m, 2H), 8.49 (dd, 1H, J=8.30, 1.46Hz), 8.75 (dd, 1H, J=7.68, 1.58Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 2900, 1740, 1620, 1600, 1580, 1440, 1280, 1210, 750

Mass : m/z 349 [M⁺]

21

【0053】実施例5

(5-1) [5-(2-(9-オキソキサンテニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸
 メチル [5-(2-(9-オキソキサンテニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート 200mg (0.59 mM) をエタノール 10ml に溶解し、4N-水酸化ナトリウム 5ml (20mM) を加え、60-70℃で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮残渣に水を加えて溶解し、氷水冷下、4N-塩酸で pH 1-2 とし、析出した結晶をろ過し、水洗後、30%エタノール-水から再結晶することにより、[5-(2-(9-オキソキサンテニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸を 83mg (収率 43.3%) 得た。

融点: 228-229℃

N. M. R. (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ: 5.26 (s, 2H), 7.46 (td, 1H, J=8.06, 1.10Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.42Hz), 7.72 (d, 1H, J=8.80Hz), 7.81 (ddd, 1H, J=8.43, 8.06, 1.83Hz), 8.16 (dd, 1H, J=8.80, 2.20Hz), 8.32 (dd, 1H, J=8.06, 1.83Hz), 8.62 (d, 1H, J=2.20Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 1730, 1680, 1620, 1460, 1320, 1230, 770

Mass: m/z 322 [M⁺]

実施例 (5-1) と同様な方法により下記の化合物を得た。

【0054】(5-2) [5-(2-(9-オキソ-4-メトキシキサンテニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率 31.6%

原料物質: メチル [5-(2-(9-オキソ-4-メトキシキサンテニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 267-269℃

N. M. R. (DMSO-d₆) δ: 4.07 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 7.54 (t, 1H, J=7.87Hz), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.93 (ddd, 1H, J=7.87, 7.14, 1.47Hz), 8.04 (d, 1H, J=2.20Hz), 8.22 (dd, 1H, J=7.87, 1.47Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 1730, 1680, 1620, 1460, 1320, 1230, 770

Mass: m/z 352 [M⁺]

【0055】(5-3) [5-(3-(9-オキソ-9H-10, 10-ジオキシド-チオキサンテニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率 90.7%

22

原料物質: メチル [5-(3-(9-オキソ-9H-10, 10-ジオキシド-チオキサンテニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 252-253℃ (分解)

N. M. R. (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ: 3.29 (br, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.46 (td, 1H, J=8.06, 0.98Hz), 7.57 (d, 1H, J=8.05Hz), 7.72 (dd, 1H, J=8.30, 1.46Hz), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.94 (d, 1H, J=1.46Hz), 8.32 (dd, 1H, J=7.81, 1.46Hz), 8.50 (d, 1H, J=8.05Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 2920, 1740, 1610, 1460, 1200

Mass: m/z 382 [M⁺]

【0056】実施例6

(6-1) [5-(2-ピリジル) テトラゾール-1-イル] 酢酸

エチル [5-(2-ピリジル) テトラゾール-1-イル] アセテート 310mg (1.33mM) をエタノール 10ml に溶解し、4N-水酸化ナトリウム 5ml (20mM) を加え、60-70℃で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた濃縮残渣に水を加えて溶解し、アンバーライト IR-120B (H⁺) で脱塩した。樹脂をろ別し、メタノールで洗浄後、減圧濃縮乾固した。得られた濃縮残渣を 30%エタノール-水から再結晶することにより、[5-(2-ピリジル) テトラゾール-1-イル] 酢酸を 170mg (収率 62.3%) 得た。

融点: 146-147℃

N. M. R. (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ: 5.76 (s, 2H), 7.44 (ddd, 1H, J=7.81, 4.88, 1.22Hz), 7.91 (td, 1H, J=7.81, 1.71Hz), 8.40 (dt, 1H, J=7.81, 0.98Hz), 8.69 (dd, 1H, J=4.88, 1.71, 0.98Hz)

I. R. ν_{KBr} cm⁻¹: 2950, 1720, 1600, 1440, 1280, 1020, 820, 750

Mass: m/z 205 [M⁺]

【0057】実施例 (6-1) と同様な方法により下記の化合物を得た。

(6-2) [5-(3-キノリル) テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率 70.3%

原料物質: メチル [5-(3-キノリル) テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 287-288℃ (分解)

N. M. R. (DMSO-d₆) δ: 3.33 (bs, 1H), 5.71 (s, 2H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.

50

23

1.5 (d, 2H, $J=8.79\text{ Hz}$), 8.89 (d, 1H, $J=1.95\text{ Hz}$), 9.21 (d, 1H, $J=1.95\text{ Hz}$)

I. R. $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3000, 1720, 1380, 980, 760, 740

Mass: m/z 261 [M^+]

【0058】(6-3) [5-[2-(3-クロロ-N-メチル-インドリル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率69%

原料物質: メチル [5-[2-(3-クロロ-N-メチル-インドリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 213-214°C

N. M. R. (DMSO- d_6) δ : 3.76 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.25-7.31

(m, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, $J=7.81\text{ Hz}$)

I. R. $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3000, 1730, 1600, 1420, 1220, 970, 750

Mass: m/z 291 [M^+]

【0059】(6-4) [5-(2-ピロリル) テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率41.6%

原料物質: メチル [5-(2-ピロリル) テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 197-198°C

N. M. R. (CDC1₃ + DMSO- d_8) δ : 5.26 (s, 2H), 6.33-6.36 (m, 1H), 6.62 (ddd, 1H, $J=3.56, 2.56, 1.10\text{ Hz}$), 7.07-7.09 (m, 1H), 11.07 (bs, 1H)

I. R. $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3250, 1730, 1610, 1510, 1430, 1240

Mass: m/z 193 [M^+]

【0060】(6-5) [5-[2-(N-メチルピロリル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率69%

原料物質: メチル [5-[2-(N-メチルピロリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 197-198°C

N. M. R. (DMSO- d_8) δ : 3.25 (bs, 1H), 3.93 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.28 (dd, 1H, $J=4.00, 2.80\text{ Hz}$), 6.49 (dd, 1H, $J=4.00, 1.60\text{ Hz}$), 6.92 (dd, 1H, $J=4.00, 1.60\text{ Hz}$)

I. R. $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3420, 2950, 1740, 1590, 1580, 1390

Mass: m/z 207 [M^+]

24

【0061】(6-6) [5-[1-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率23%

原料物質: メチル [5-[1-(4-オキソ-3,4-ジヒドロフタラジニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 291-292°C (分解)

N. M. R. (CDC1₃ + DMSO- d_6) δ : 5.

10 54 (s, 2H), 7.86-7.95 (m, 2H), 8.46 (d, 1H, $J=7.55\text{ Hz}$), 8.93 (d, 1H, $J=7.66\text{ Hz}$)

I. R. $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3250, 1710, 1630, 1460, 1340, 1260

Mass: m/z 272 [M^+]

【0062】(6-7) [5-(3-ビリジル) テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率50%

原料物質: エチル [5-(3-ビリジル) テトラゾール-1-イル] アセテート

20 融点: 230-231°C (分解)

N. M. R. (CDC1₃ + DMSO- d_6) δ : 3.35 (bs, 1H), 5.59 (s, 2H), 7.66 (dd, 1H, $J=7.66, 4.84\text{ Hz}$), 8.20 (d, 1H, $J=7.66\text{ Hz}$), 8.82-8.94 (m, 2H)

I. R. $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 2950, 1720, 1440, 1220

Mass: m/z 205 [M^+]

30 【0063】(6-8) [5-[4-(2-メチルチアゾリル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率69%

原料物質: メチル [5-[4-(2-メチルチアゾリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 158-159°C (分解)

N. M. R. (CDC1₃ + DMSO- d_6) δ : 2.76 (s, 3H), 5.67 (s, 2H), 8.22 (s, 1H)

I. R. $\nu_{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3500, 3120, 1750, 1570, 1430, 1180, 1100, 800

Mass: m/z 225 [M^+]

【0064】(6-9) [5-[4-(2-フェニルチアゾリル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率75.7%

原料物質: メチル [5-[4-(2-フェニルチアゾリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 226-226.5°C (分解)

N. M. R. (CDC1₃ + DMSO- d_6) δ : 5.71 (s, 2H), 7.49-7.53 (m, 3H),

50 7.99-8.04 (m, 2H), 8.40 (s, 1

H)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3050, 1730, 1480, 1230, 800

Mass: m/z 275 [M^+]

【0065】(6-10) [5-(3-インダゾリル) テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率63.5%

原料物質: メチル [5-(3-インダゾリル) テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 239-241°C (分解)

N. M. R. ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ : 5.72 (s, 2H), 7.33 (t, 1H, $J=7.81$ Hz), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.61 (d, 1H, $J=8.30$ Hz), 8.48 (d, 1H, $J=7.81$ Hz)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3150, 1750, 1580, 1400, 1260, 740

Mass: m/z 243 [M^+]

【0066】(6-11) [5-[4-(5-メチルオキサゾリル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率57%

原料物質: メチル [5-[4-(5-メチルオキサゾリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 169-170°C (分解)

N. M. R. ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.74 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 8.56 (s, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3450, 3100, 1740, 1630, 1540, 1440, 1210, 1100

Mass: m/z 223 [M^+]

【0067】(6-12) [5-[4-(3-エチル-5-メチル-イソオキサゾリル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率50%

原料物質: メチル [5-[4-(3-エチル-5-メチル-イソオキサゾリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

N. M. R. ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (t, 3H, $J=7.57$ Hz), 2.39 (s, 3H), 2.60 (q, 2H, $J=7.57$ Hz), 4.97 (s, 2H)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3450, 3000, 1750, 1650, 1440, 1220, 1120, 810

Mass: m/z 237 [M^+]

【0068】(6-13) [5-(1-イソキノリル) テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率69.1%

原料物質: メチル [5-(1-イソキノリル) テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 165-166°C (分解)

N. M. R. ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ : 5.74 (s, 2H), 7.44-7.82 (m, 2H), 7.86 (d, 1H, $J=5.62$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J=7.33$ Hz), 8.64 (d, 1H, $J=5.62$ Hz), 9.25 (d, 1H, $J=8.30$ Hz)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 2950, 1720, 1640, 1400, 1300, 1130, 980, 840, 750, 660

10 Mass: m/z 254 [M^+]

【0069】(6-14) [5-(2-ピラジニル) テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率94%

原料物質: メチル [5-(2-ピラジニル) テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 300°C以上

N. M. R. ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.70 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 8.82-8.85 (m, 2H), 9.44 (d, 1H, $J=1.47$ Hz)

20

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 1730, 1420, 1110, 810

Mass: m/z 206 [M^+]

【0070】(6-15) [5-[5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率20%

原料物質: メチル [5-[5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

30

融点: 300°C以上

N. M. R. ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.39 (br, 1H), 5.84 (s, 2H), 7.07 (t, 1H, $J=6.84$ Hz), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, $J=9.07$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J=6.84$ Hz), 8.79 (s, 1H)

I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3400, 2900, 1740, 1230

Mass: m/z 244 [M^+]

40

【0071】(6-16) [5-[4-(5-アミノ-1-フェニル-ピラゾリル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸

収率83.9%

原料物質: メチル [5-[4-(5-アミノ-1-フェニル-ピラゾリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート

融点: 300°C以上

N. M. R. ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.35 (br, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.53-

50


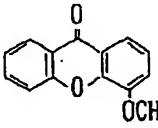
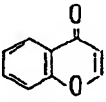
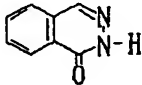
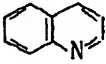

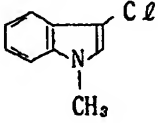
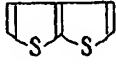

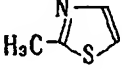

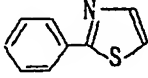
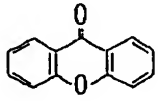
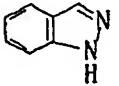
27

7. 63 (m, 4H), 7. 81 (s, 1H)
 I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3350, 1720, 1620, 1420, 1240, 800
 Mass: m/z 285 [M^+]
 【0072】(6-17) [5-[6-(2-フェニルベンゾチアゾリル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸
 収率83. 3%
 原料物質: メチル [5-[6-(2-フェニルベンゾチアゾリル)] テトラゾール-1-イル] アセテート
 融点: 256-258°C (分解)
 N. M. R. (DMSO- d_6) δ : 3. 33 (br, 1H), 5. 62 (s, 2H), 7. 63 (dd, 3H, $J=5. 13$, 1. 71Hz), 7. 92 (dd, 1H, $J=8. 55$, 1. 71Hz), 8. 15-8. 18 (m, 2H), 8. 27 (d, 1H, $J=8. 54$ Hz), 8. 65 (d, 1H, $J=1. 71$ Hz)
 I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 1720, 1430, 1220, 810, 760, 680
 Mass: m/z 337 [M^+]
 【0073】(6-18) [5-[2-(4-オキシクロマニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸
 収率80. 6%
 原料物質: メチル [5-[2-(4-オキシクロマニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート
 融点: 246-247°C (分解)
 N. M. R. (CDCl₃+DMSO- d_6) δ : 3. 75 (br, 1H), 5. 61 (s, 2H), 7. 35 (s, 1H), 7. 50-7. 59 (m, 2H), 7. 76-7. 83 (m, 1H), 8. 22 (dd, 1H, $J=7. 81$, 1. 71Hz)
 I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3050, 1720, 1630, 1600, 1380, 1220, 1120, 900, 750
 Mass: m/z 272 [M^+]
 【0074】(6-19) [5-[2-(イミダゾ [2, 1-b] ベンゾチエニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸
 収率62. 6%
 原料物質: メチル [5-[2-(イミダゾ [2, 1-b] ベンゾチエニル)] アセテート
 融点: 281-281. 5°C (分解)
 N. M. R. (DMSO- d_6) δ : 3. 32 (br,

28

1H), 5. 75 (s, 2H), 7. 51 (t, 1H, $J=7. 81$ Hz), 7. 62 (t, 1H, $J=8. 05$ Hz), 8. 10 (d, 1H, $J=7. 81$ Hz), 8. 25 (d, 1H, $J=8. 05$ Hz), 9. 30 (s, 1H)
 I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3150, 2950, 1710, 1600, 1590, 1460, 1230, 740
 Mass: m/z 328 [M^+]
 【0075】(6-20) [5-[4-(9-オキソ-9, 10-ジヒドロ-N-メチル-アクリジニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸
 収率72. 9%
 原料物質: メチル [5-[4-(9-オキソ-9, 10-ジヒドロ-N-メチル-アクリジニル)] テトラゾール-1-イル] アセテート
 融点: 274-275°C (分解)
 N. M. R. (DMSO- d_6) δ : 3. 24 (s, 3H), 3. 32 (br, 1H), 5. 42 (s, 2H), 7. 41 (t, 1H, $J=7. 81$ Hz), 7. 51 (t, 1H, $J=7. 81$ Hz), 7. 66 (d, 1H, $J=8. 54$ Hz), 7. 85 (t, 1H, $J=7. 33$ Hz), 7. 90 (d, 1H, $J=7. 32$ Hz), 8. 29 (d, 1H, $J=7. 81$ Hz), 8. 56 (d, 1H, $J=7. 81$ Hz)
 I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 3200, 2950, 1720, 1600, 1580, 1440, 1270, 1230, 750
 Mass: m/z 335 [M^+]
 【0076】(6-21) [5-[2-(チエノ [2, 3-b] チエニル)] テトラゾール-1-イル] 酢酸
 収率58. 6%
 融点: 213-214°C (分解)
 N. M. R. (DMSO- d_6) δ : 5. 67 (s, 2H), 7. 44 (d, 1H, $J=5. 13$ Hz), 7. 73 (d, 1H, $J=5. 41$ Hz), 7. 93 (s, 1H)
 I. R. ν_{KBr} cm^{-1} : 1723, 1580, 1240, 810
 Mass: m/z 266 [M^+]
 【0077】実施例に示した化合物を第1表に示す。
 【表1】

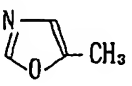
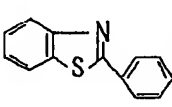
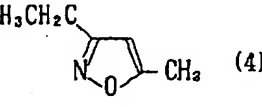
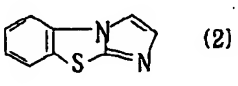
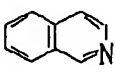
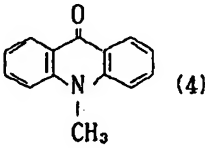

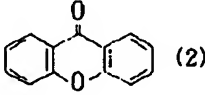
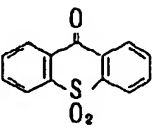
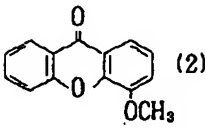
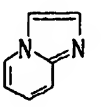
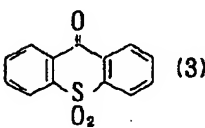
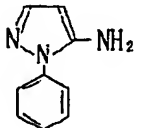

第 1 表

$ \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-\text{R}' \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Het} \end{array} $					
実施例	Het	R'	実施例	Het	R'
1 - 1	 (2)	CH ₂ CH ₃	2 - 6	 (2)	CH ₃
- 2	 (2)	CH ₂ CH ₃	- 7	 (1)	CH ₃
2 - 1	 (3)	CH ₃	- 8	 (3)	CH ₃
- 2	 (2)	CH ₃	- 9	 (2)	CH ₃
- 3	 (2)	CH ₃	3 - 1	 (4)	CH ₃
- 4	 (2)	CH ₃	- 2	 (4)	CH ₃
- 5	 (2)	CH ₃	4 - 1	 (3)	CH ₃

【 0 0 7 8 】

【 表 2 】

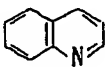
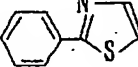
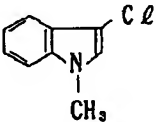
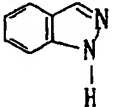

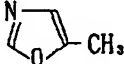
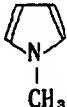
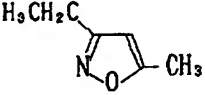
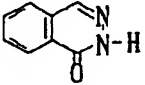
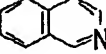


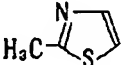

第 1 表 (つづき)

$ \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-\text{R}' \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Het} \end{array} $					
実施例	Het	R'	実施例	Het	R'
4-2	 (4)	CH ₃	4-9	 (6)	CH ₃
-3	 (4)	CH ₃	-10	 (2)	CH ₃
-4	 (1)	CH ₃	-11	 (4)	CH ₃
-5	 (2)	CH ₃	5-1	 (2)	H
-6	 (3)	CH ₃	-2	 (2)	H
-7	 (5)	CH ₃	-3	 (3)	H
-8	 (4)	CH ₃	6-1	 (2)	H

【0079】

【表3】

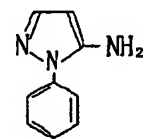
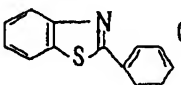
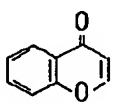
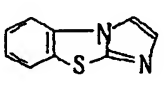
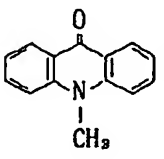
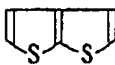
第 1 表 (つづき)

$ \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-\text{R}' \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Het} \end{array} $					
実施例	Het	R'	実施例	Het	R'
6-2	 (3)	H	6-9	 (4)	H
-3	 (2)	H	-10	 (3)	H
-4	 (2)	H	-11	 (4)	H
-5	 (2)	H	-12	 (4)	H
-6	 (1)	H	-13	 (1)	H
-7	 (3)	H	-14	 (2)	H
-8	 (4)	H	-15	 (5)	H

【0080】

【表4】

第 1 表 (つづき)

$ \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2-\text{R}' \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{Het} \end{array} $					
実施例	Het	R'	実施例	Het	R'
4-16	 (4)	H			
-17	 (6)	H			
-18	 (2)	H			
-19	 (2)	H			
-20	 (4)	H			
-21	 (2)	H			

※但し、表中の () 内の数字はテトラゾリル基の 5 位が結合している Het の位置を示す。

【0081】

【発明の効果】本発明のアルドースレダクターゼ阻害剤は、優れたアルドースレダクターゼ阻害作用を有し、しかも低毒性であることからヒトを含む哺乳動物に於いて神経障害、腎症、網膜症、白内障等の糖尿病性合併症の予防及び治療剤として使用することができる。

【0082】以下、試験例により、本発明薬剤の効果について詳細に説明する。

試験例 1 (アルドースレダクターゼ阻害作用試験)

(イ) 試験方法

6週令のSD系雄性ラットをエーテル麻酔下に致死させ、直ちに水晶体を摘出し、-80℃に保存した。水晶体は、3倍量の135mMナトリウムカリウムリン酸緩衝液(pH 7.0)でホモジナイズし、30,000rpmで30分間遠心分離した。その上清を0.05M塩化ナトリウム溶液で一夜透析した後、アルドースレダ

クターゼ液とした。以上の操作は総て4℃で行い、酵素液は-80℃で保存した。アルドースレダクターゼ活性の測定は、J. H. Kinoshita等の方法(ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、240巻、877頁、1965年(Journal of Biological Chemistry, vol. 240, 877, 1965)参照)を一部改変して行った。即ち、硫酸リチウム(最終濃度400mM)、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(最終濃度0.15mM)、上記の酵素液及び供試化合物(最終濃度10⁻⁶M、10⁻⁷M及び10⁻⁸M)を含むように調製した100mMナトリウムカリウムリン酸緩衝液(pH6.2)0.9mlにDL-グリセルアルデヒド(最終濃度10mM)0.1mlを加え、30℃で5分間反応を行った。その間340nmの吸光値を経時的に測定した。反応期間中の吸光度の最大減少速度(U)を

37

測定し、この値から基質（DL-グリセルアルデヒド）添加前の反応液の340nmの吸光値の最大減少速度（ U_0 ）を差引いて、各供試化合物共存下の真の反応速度（ V ）とした（ $V=U-U_0$ ）。供試化合物不共存下で上述と同様な反応を行い、酵素が阻害されなかった場合の真の反応速度（ V_0 ）を求めた（ $V_0=U'-U_0'$ ）。アルドースレダクターゼ阻害率は次の計算式で求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100$$

【0083】尚、比較のため公知のアルドースレダクタ

第 2 表

供試化合物 (実施例の番号)	IC ₅₀ ($\times 10^{-4}$)M	供試化合物 (実施例の番号)	IC ₅₀ ($\times 10^{-4}$)M
5-1	3.7	6-10	2.6
5-2	1.8	6-13	2.8
5-3	2.0	6-14	7.1
6-1	2.3	6-16	1.3
6-2	1.2	6-17	3.3
6-3	7.6	6-18	8.0
6-4	6.0		
6-5	3.2		
6-7	1.5		
6-8	2.1		
6-9	1.2		
ON0-2235	3.1		

38

ーゼ阻害剤ON0-2235〔(E)-3-カルボキシメチル-5-〔(2E)-メチル-3-フェニルプロペニリデン〕ロダン〕についても同様な試験を行った。

【0084】(ロ)試験結果

本試験の結果は、第2表に示すとおりであり、公知のアルドースレダクターゼ阻害剤ON0-2235と同様又はそれ以上の高い阻害活性を示した。

【0085】

【表5】

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 31/50

7252-4C

C 0 7 D 403/04

8829-4C

405/04

2 5 7

8829-4C

409/04

2 5 7

8829-4C

413/04

2 5 7

8829-4C

417/04

2 5 7

9051-4C

471/04

1 0 8

Q 8415-4C

495/04

1 0 1

7329-4C

513/04

338

8415-4C

(72)発明者 梅沢 真奈美
神奈川県厚木市森の里1-15-2

(72)発明者 後藤 正義
神奈川県伊勢原市東成瀬4-2-5-408
(72)発明者 水谷 浩貴
神奈川県足柄上郡大井町金手280

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)